

## ИССЛЕДОВАНИЕ СОСТОЯНИЯ ГЛУТАТИОНОВОГО ЗВЕНА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПОЧКИ

Перетока Е.С., Герасименко М.Н., Дерговец Д.  
Научный руководитель – к. б. н., профессор Титова Н.М.

*Сибирский федеральный университет*

В настоящее время, несмотря на быстрое развитие медицины и науки, одной из главных проблем человечества являются злокачественные новообразования. Разнообразные причины и бессимптомность протекания болезни привело к неутешительной статистике встречаемости и распространения рака в современном обществе. Одно из ведущих мест в онкоурологии принадлежит местнораспространенному почечно-клеточному раку (ПКР). По данным ВОЗ на долю ПКР приходится 85-90% среди опухолей почки и 3,5 % всех новообразований человека. В патогенезе данного заболевания важное значение придают накоплению активных форм кислорода (АФК) и оксидативному стрессу. В результате неполного восстановления кислорода образуются разнообразные АФК, например супероксид анион радикал, перекись, гидроксильный радикал, которые вызывают разнообразные повреждения мембран и клеточных структур. Особенно чувствительна к действию АФК почечная паренхима. Факторами риска развития заболевания являются - курение, ожирение, сахарный диабет, генетические дефекты, травмы, ионизирующее излучение и др. Основным методом лечения продолжает оставаться хирургическое вмешательство. Хотя активно внедряется применение органосохраняющих операций (лапароскопическая резекция). Активному изучению при данной патологии подверглась, так называемая, антиоксидантная система (АОС), направленная на поддержания концентрации свободных радикалов на постоянном уровне и удалении их избытка. Основу данной системы составляет глутатион (GSH) и ферменты его метаболизма - глутатионпероксидаза (GPO), глутатионтрансфераза (GST), глутатионредуктаза (ГР) и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа (Г6ФДГ). Кроме защитной функции глутатион выполняет ряд физиологических функций. Например, выступает в качестве резерва цистеина, воздействуя на лимфоциты, обеспечивает иммунный ответ организма, а также оказывает влияние на биохимические превращения витаминов С, Е, липоевой кислоты.

Целью исследования являлось изучение состояния глутатионного звена антиоксидантной системы (АОС) в плазме и в клетках крови у больных ПКР до и после хирургического лечения в динамике.

На базе Красноярского краевого онкологического диспансера под динамическим наблюдением находились пациенты с местнораспространенным ПКР до операции, на первые, третьи и седьмые сутки после радикальной нефрэктомии (90 человек в возрасте от 50 до 70 лет). Группу контроля составили 20 практически здоровых доноров. Состояние глутатионного звена оценивали по содержанию восстановленного глутатиона (GSH), активности ферментов его метаболизма - ГР, Г6ФДГ, а также по активности глутатионзависимых ферментов: GPO и GST.

В ходе исследования было установлено, что наибольшая активность глутатион-S- трансферазы наблюдается в плазме. Активность ферментов в эритроцитах отличается на порядок по сравнению с лимфоцитами. Концентрация восстановленного глутатиона в клетках крови значительно не различается.

При исследовании динамики показателей антиоксидантной системы было установлено, что в период до хирургического лечения в плазме и в эритроцитах периферической крови по сравнению с контролем изменений не прослеживается.

В лимфоцитах наблюдается повышение активности GR на 1 и 3 сутки после операции ( $p < 0,05$ ), что согласуется с низким уровнем GSH в тот же период. Активность GST снижена вдвое относительно контроля ( $p < 0,05$ ) с тенденцией к дальнейшему уменьшению. Это может говорить о том, что истощена антиоксидантная система лимфоцитов (в частности может быть нарушен синтез GSH), либо происходит ингибирование GST. Глутатионтрансфераза может ингибироваться продуктами катализируемых реакций - глутатион-S- конъюгатами.

Активность GPO на 3 сутки увеличивается ( $p < 0,05$ ), что должно свидетельствовать об улучшении состояния организма, однако полученная в параллельном исследовании, динамика содержания продуктов перекисного окисления показывает, что их концентрация выше, либо не отличается от контрольных величин. Из этого можно сделать вывод, что увеличение активности антиоксидантных ферментов не препятствует процессам перекисного окисления липидов.

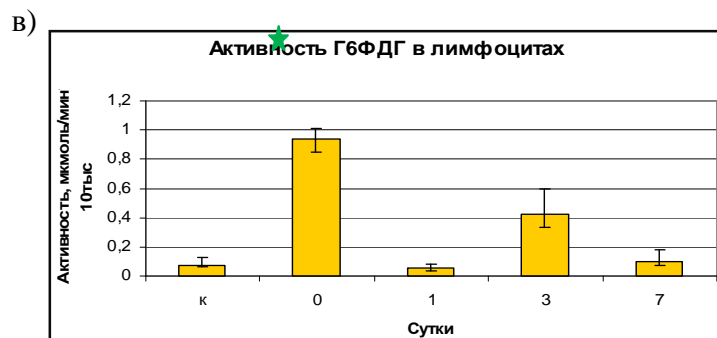
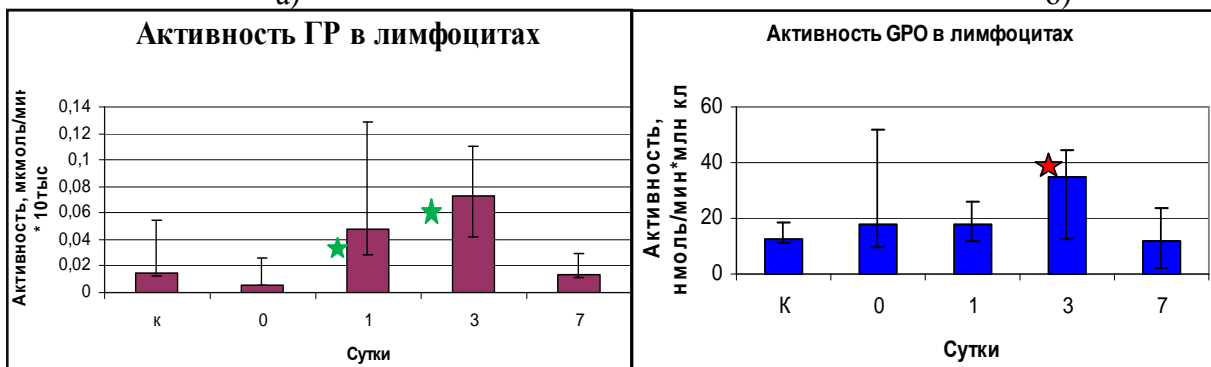
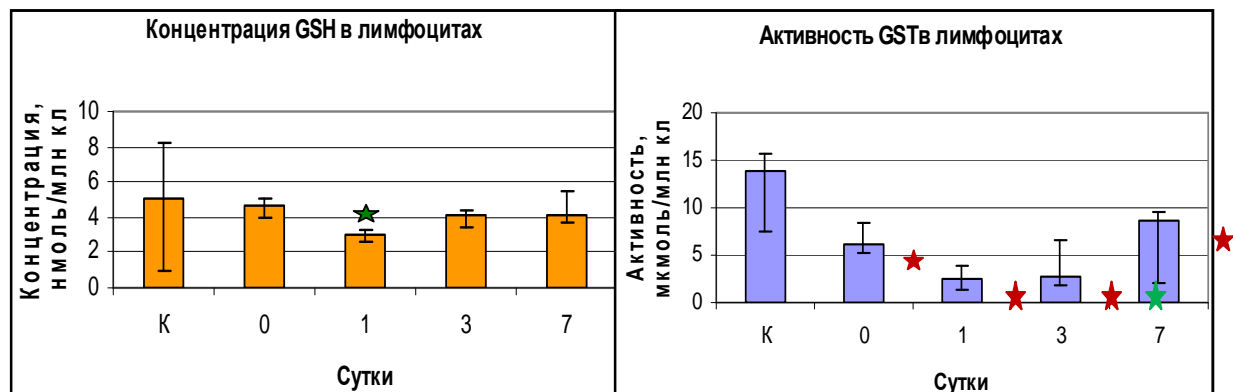
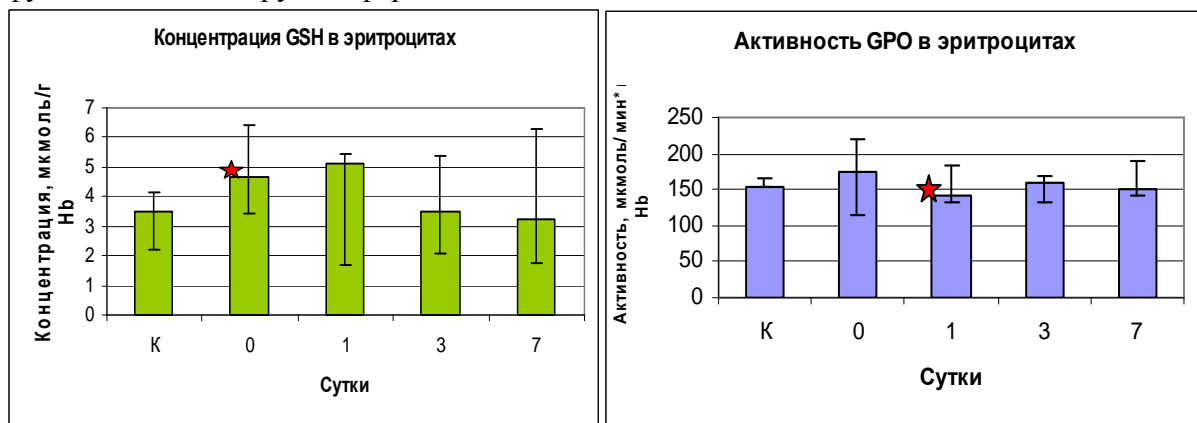


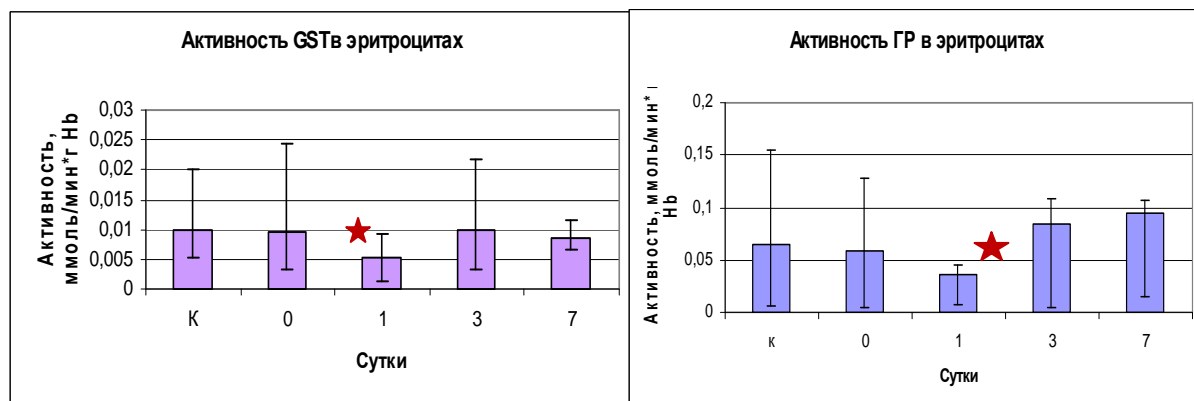
Рисунок 1. Динамика состояния АОС в лимфоцитах. Примечание: \* - на рисунках а), в), д) : данные, достоверно( $p < 0,05$ ) отличающиеся от таковых группы нулевых суток. На рисунках б) и г): \*- данные, достоверно( $p < 0,05$ ) отличающиеся от таковых у контрольной группы, \*\* - данные, достоверно( $p < 0,05$ ) отличающиеся от таковых у контрольной группы и у группы нулевых суток.

В эритроцитах на первые сутки наблюдается снижение активности GSH-зависимых ферментов, в сочетании с неизменным уровнем GR и Г6ФДГ. Поскольку в эритроцитах нет собственной белоксинтезирующей системы, и синтез ферментов происходит на стадии их созревания, то изменение их активности может быть связано с воздействием внутриклеточных факторов, модифицирующих определенные функциональные группы ферментов.



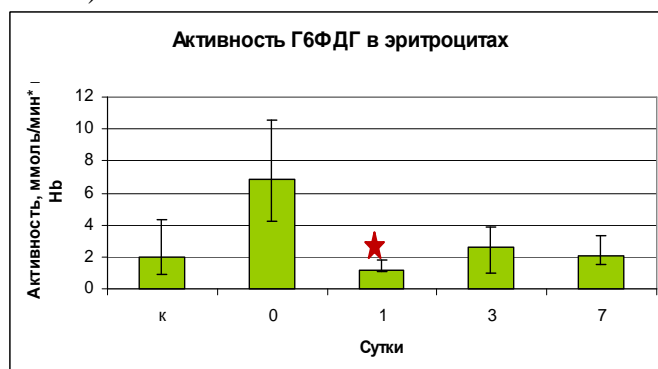
а)

б)



в)

г)



д)

Рисунок 2- Динамика содержания восстановленного глутатиона и активности глутатионзависимых ферментов в эритроцитах. Примечание: \*- данные, достоверно( $p < 0,05$ ) отличающиеся от таковых у контрольной группы.

В плазме, так же как в эритроцитах, отмечается снижение активности ферментов в первые дни после операции ( $p < 0,05$ ), что объясняется тем же механизмом. Поскольку ферменты попадают в плазму крови из всех органов и тканей, она отражает их среднюю антиоксидантную активность. Кроме того, при сдвиге про/антиоксидантного статуса происходит значительная конкуренция ферментов GPO и GST за субстрат, что приводит к ингибированию данных ферментов.

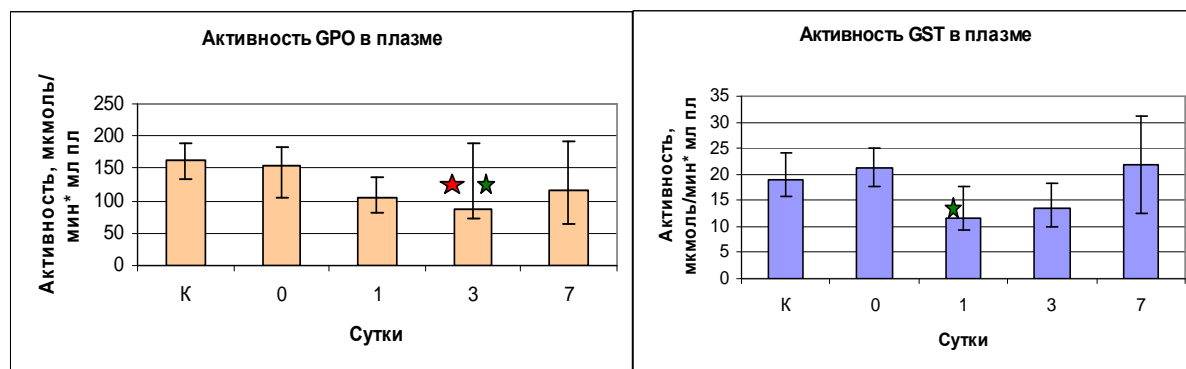


Рисунок 3 - Динамика активности антиоксидантных ферментов в плазме. Примечание: \*- данные, достоверно ( $p < 0,05$ ) отличающиеся от таковых у группы больных до операции (нулевые сутки), \*\* - данные, достоверно ( $p < 0,05$ ) отличающиеся от таковых у контрольной группы и у группы нулевых суток.

Таким образом, по результатам проведенного исследования можно сделать следующие заключения:

1. Наибольший сдвиг в антиоксидантной системе приходится на период между первыми и третьими сутками после операции.
2. Выделенный нами период характеризуется сниженной активностью антиоксидантных ферментов в плазме и эритроцитах в сочетании с низким уровнем GSH.
3. В отличие от эритроцитов, в лимфоцитах активность глутатионзависимых ферментов изменяется реципрокно (разнонаправлено): активность GPO и GR увеличивается, а GST – снижается.

Полученные нами данные свидетельствуют об истощении антиоксидантной системы у больных, перенесших нефрэктомия, а так же могут использоваться при разработке и применении патогенетической терапии путем назначения антиоксидантов (в частности препаратов, способных нейтрализовать избыток активных форм кислорода, а так же восстановленного глутатиона).